


# La mutación p.A300V en el gen PCSK9 descrita por primera vez en un paciente con infarto agudo de miocardio produce una ganancia de función

Ricardo Pan Lizcano(1), Luis Mariñas Pardo(2), Álvaro Paramio Duró(2), Pablo Piñón Esteban(3), Ramón Calviño Santos(3), José Manuel Vázquez Rodríguez(3), Lucía Núñez Fernández(4) y Manuel Hermida Prieto(1) de (1)Grupo de Investigación en Cardiología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-CHUAC. Universidad de A Coruña, A Coruña - España, (2)Unidad de Terapias Celulares. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)., Madrid - España, (3)Servicio de Cardioloxía. Complexo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña - España y (4)Departamento de Medicina. INIBIC. Universidad de A Coruña, A Coruña - España

Introducción: El infarto agudo de miocardio (IAM) sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, a pesar de los avances en la prevención y el tratamiento. Cada vez hay más pruebas que ponen de relieve el importante papel de los factores genéticos en la modulación de la susceptibilidad individual y la progresión de la enfermedad. En este contexto, la aplicación de la secuenciación masiva está permitiendo la identificación de variantes raras y fomentando un enfoque más preciso y personalizado de la evaluación del riesgo cardiovascular.

Métodos: Mediante tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS), se secuenciaron y analizaron 233 genes asociados al infarto de miocardio en un paciente español. Se evaluó el posible efecto de las variantes raras identificadas utilizando cinco herramientas bioinformáticas: Mutation Taster, SNAP2, SIFT, Polyphen2 y PhD-SNP. Las variantes consideradas patógenas por al menos 3 de los 5 programas se incluyeron en un ensayo funcional in vitro con HepG2 mediante citometría de flujo para confirmar el efecto funcional.

Resultados: Se identificó la variante c.899C>T en el gen PCSK9 en un varón de 45 años fumador. El paciente presentó un infarto inferior que se complicó con una fibrilación ventricular. No presentaba antecedentes familiares ni tratamiento previo. Los datos de colesterol LDL en el momento del infarto fueron 126 mg/dL. La variante, que no se había descrito anteriormente, da lugar a la sustitución de aminoácidos p.A300V. El análisis bioinformático predijo que se trata de una sustitución potencialmente deletérea. La caracterización funcional in vitro reveló que se trataba de una variante con ganancia de función.

Conclusiones: Los modelos in silico e in vitro habían demostrado que la nueva variante p.A300V provoca una ganancia de función en el gen PCSK9, lo que da lugar a niveles elevados de LDL en sangre, lo que podría explicar el IAM en este paciente.